

год определения SH-групп и -S-S-связей в белках при помощи 5,5-дитиобис(2-нитробензойной) кислоты // Современные методы биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 223-231.

13. Пугилина Ф. Е. Определение активности глутатион-редуктазы // Методы биохимических исследований (Липиды и энергетический обмен) / Под ред. М. И. Прохоровой. — Л., 1982. — С. 181-183.

14. Макаренко Е. В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы у больных с хроническими заболеваниями печени // Лаб. дело. — 1987. — № 1. — С. 48-50.

15. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.

16. Стальная И. Д. Метод определения диеновых конъюгат высших жирных кислот // Там же. — С. 63-64.

17. Соколовский В. В. Тиол-дисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма: Учеб. пособие. — СПб., 1996. — 33 с.

18. Walsh P. S., Milligan C. L. Coordination of metabolism and intracellular acid-base status: ionic regulation and metabolic consequences // Can. J. Zool. — 2003. — Vol. 67, N 12. — P. 2994-3004.

УДК 616.12-009.72-08:615.272.4

А. В. Телятников, Е. О. Пахомова

#### СОСТОЯНИЕ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОГО ОБМЕНА И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ СТАТИНАМИ

Обследовано 40 больных со стенокардией напряжения II–III ФК на фоне приема аторвастатина в суточной дозе 20 мг. Обнаружено, что достоверно уменьшалось содержание диеновых конъюгатов (ДК) и повышалась активность глутатионредуктазы, а также увеличивалось содержание восстановленных тиоловых соединений в плазме крови. В группе больных, которые не принимали статины, отмечалось повышение ДК, не обнаружено возрастания антиоксидантной защиты в плазме крови.

**Ключевые слова:** статины, перекисное окисление липидов, тиол-дисульфидный обмен, ишемическая болезнь сердца.

УДК 616.12-009.72-08:615.272.4

A. V. Telyatnikov, Ye. O. Pakhomova

#### STATE OF THIOL-DISULFIDE EXCHANGE AND LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS SUFFERING FROM ISCHAEMIC HEART DISEASE AFTER TREATMENT WITH STATINS

40 patients suffering from exertional angina pectoris of II–III functional classes (FC) who administered atorvastatin in the dose of 20 mg a day were examined. It was revealed that contents of dien conjugate (DC) decreased and glutathione reductase activity increased. The contents of renewed thiol compounds in the blood plasma increased too. The patients who were not administered statins developed DC increase, and antioxidant defence intensification in the blood plasma was not detected.

**Key words:** statins, lipid peroxidation, thiol-disulfide exchange, ischemic heart disease.

УДК 616.9:612.017

Т. В. Чабан, канд. мед. наук, доц.

## МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК ІЗ СИСТЕМОЮ ІНТЕРФЕРОНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Одеський державний медичний університет

Незважаючи на зусилля вчених, сьогодні не існує єдиної концепції в поглядах на патогенез хронічного гепатиту С (ХГС), зокрема механізм апоптозу гепатоцитів. Останнім часом пильну увагу дослідники приділяють вивченню ролі процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у механізмах ушкодження клітинних мембран, тканинної дегенерації та запалення. Дія цих реакцій у фізіологічних умовах спрямована на регуляцію фосфоліпідного скла-

ду біомембран, метаболізм і функціональну активність клітин [1–3].

Руйнування клітин внаслідок дії вільних радикалів, якщо їх не нейтралізувати, може призвести до розвитку гострих і хронічних захворювань. Імунний захист організму також забезпечує нейтралізацію та виділення з нього різних речовин — як чужорідних ксенобіотиків, так і ендогенних токсичних сполук. При цьому функціональні можливості імунокомпетентних клі-

тин визначаються їх внутрішньоклітинними метаболічними процесами, серед яких ключову роль відіграють процеси вільнорадикального окиснення (ВРО) та утворення активних форм кисню [2; 4; 5].

Питанням ролі реакцій ПОЛ і порушенню їх перебігу при ХГС присвячено лише окремі дослідження. До того ж, не наведено результатів активності ПОЛ у хворих із різним ступенем активності патологічного процесу в печінці; не подано

чітких даних про взаємозв'язок ВРО та стану імунної системи у таких хворих [4; 6; 7].

Дія системи інтерферону спрямована на розпізнавання, знищення та елімінацію чужорідної інформації. Важливим моментом у роботі цієї системи є швидкість включення в активний противірусний захист (через кілька годин після зараження). Порушення будь-якого з механізмів противірусного захисту призводить до дефектного функціонування системи інтерферону та проявляється неможливістю реалізації її численних ефектів і порушенням міжклітинних взаємодій [8–10].

Вивчення означених процесів дозволить, на наш погляд, глибше розкрити основні ланки патогенезу ХГС, розробити алгоритм прогнозування перебігу хвороби, вдосконалити існуючі методи лікування хворих.

**Мета** роботи — дослідити активність реакцій ПОЛ і стан системи інтерферону у хворих на ХГС із різним ступенем активності гепатиту.

#### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 120 хворих на ХГС: 30 хворих (I група) з мінімальною активністю гепатиту, 30 хворих (II група) із слаб-

кою активністю, 30 хворих (III група) з помірною та 30 хворих (IV група) з вираженою активністю гепатиту. Групи обстежених були рандомізовані за віком, статтю, тривалістю інфекційного процесу.

Контрольну групу утворили 30 практично здорових людей.

Усі обстежені проходили загальноклінічні, біохімічні, вірусологічні дослідження. Активність гепатиту визначали згідно з рекомендаціями Міжнародного конгресу гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994). Розміри та стан печінки і селезінки контролювали за допомогою ультразвукового обстеження органів черевної порожнини.

У сироватці крові й еритроцитах хворих і практично здорових людей визначали концентрацію продуктів ПОЛ — діенових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА). Для вивчення вмісту ДК використовували метод, запропонований І. Д. Стальною. Принцип цього методу базується на тому, що стадія утворення вільних радикалів у молекулах поліненасичених жирних кислот супроводжується системою спряжених подвійних зв'язків. Як наслідок, виникає новий максимум у спектрі поглинання 233 нм.

Кількість МДА досліджували за методом І. Д. Стальної і Т. Г. Гаришвілі, який базується на тому, що за умов високої температури в кислому середовищі МДА реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою. У результаті цієї реакції утворюється забарвлений триметиновий комплекс із максимумом поглинання 532 нм.

З метою кількісного вивчення інтерферонів використовували проточну лазерну цитометрію з застосуванням парамагнітних частинок. Метод ґрунтується на поетапному зв'язуванні молекули певного цитокіну з двома типами моноклональних антитіл. Дослідження здійснювали на проточному лазерному цитофлюорометрі FACS Calibur™ System (виробник Becton Dickinson), користуючись тест-системами виробника.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на ПК Pentium III 500 за допомогою програми Statistica + for Windows.

#### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено, що активність процесів ПОЛ відбувається в усіх хворих на ХГС. Як видно з табл. 1, збільшення концентрації ДК в крові хворих

Таблиця 1

Концентрація діенових кон'югатів і малонового діальдегіду в сироватці крові й еритроцитах хворих на хронічний гепатит С залежно від активності гепатиту,  $M \pm m$

Групи спостереження	ДК		МДА	
	сироватка крові, нмоль/л сироватки	еритроцити, нмоль/л зависі еритроцитів	сироватка крові, нмоль/л сироватки	еритроцити, нмоль/л зависі еритроцитів
Хворі з мінімальною активністю гепатиту, n = 30	12,460±0,412*	8,970±0,396*	359,140±10,236*	191,060±8,891*
Хворі зі слабо вираженою активністю гепатиту, n = 30	14,040±0,358*	10,170±0,245*	404,310±7,825*	225,140±7,138*
Хворі з помірно вираженою активністю гепатиту, n = 30	17,190±0,479*	12,250±1,372*	428,470±12,641*	274,350±7,289*
Хворі з вираженою активністю гепатиту, n = 30	19,630±0,479*	14,310±0,894*	483,190±13,574*	310,730±9,456*
Практично здорові, n = 30	11,370±0,523	7,240±0,145	257,300±5,831	143,610±4,213

Примітка. У табл. 1 і 2: \* — вірогідна різниця порівняно з показниками здорових осіб (P<0,05).

на ХГС відбувалося разом із зростанням активності гепатиту. Так, у хворих I групи зафіксовано підвищення концентрації ДК у сироватці крові в 1,1 разу, в еритроцитах — у 1,2 разу; у хворих II групи: в 1,2 разу — в сироватці крові, в 1,4 разу — в еритроцитах; у хворих III групи: в 1,5 рази в сироватці крові, в 1,7 разу — в еритроцитах порівняно зі здоровими обстеженими. Найвища концентрація ДК (підвищення в 1,7 разу в сироватці крові та майже вдвічі — в еритроцитах) спостерігалася в групі хворих, де встановлено виражену активність гепатиту.

Проведення статистичного аналізу показало наявність прямого кореляційного зв'язку між концентрацією ДК у сироватці крові хворих на ХГС й активністю ферменту АлАТ ( $r = 1,003$ ). Кореляційний зв'язок розцінено як функціональний.

У сироватці крові й еритроцитах обстежених хворих встановлено підвищення вмісту кінцевого продукту ПОЛ — МДА (див. табл. 1). Тенденція до підвищення концентрації МДА була аналогічною динаміці концентрації ДК. Так, найвищі показники вмісту МДА зафіксовано у хворих із вираженою активністю гепатиту (підвищення концентрації МДА в 1,8 разу в сироватці крові та в 2,1 разу в еритроцитах), найменші — у хворих із мінімальною активністю ге-

патиту (збільшення кількості МДА в 1,4 разу в сироватці крові та в 1,4 разу в еритроцитах).

При обчислюванні коефіцієнта кореляції встановлено прямий кореляційний зв'язок концентрації МДА в сироватці крові обстежених і активності АлАТ. Коефіцієнт кореляції в даному разі дорівнював 0,923, що свідчить про виражену силу зв'язку.

Таким чином, найвища концентрація продуктів ПОЛ спостерігалася у хворих із більш вираженим патологічним процесом у печінці (IV група спостереження, пацієнти, в яких зареєстровано підвищення активності АлАТ більше, ніж у 10 разів). Такі хворі найчастіше відмічали диспептичні розлади, зниження працездатності, тяжкість у правому підребер'ї. При біохімічному дослідженні сироватки крові виявляли високу активність амінотрансфераз, у 15 хворих — підвищення концентрації загального білірубину, у 22 — зниження кількості загального білка. Лабораторні дані супроводжувалися також результатами об'єктивного обстеження: у 12 хворих при проведенні пальпації живота виявлено збільшення розмірів печінки, у 18 осіб — збільшення розмірів печінки та селезінки.

Встановлений прямий кореляційний зв'язок між концентрацією продуктів ПОЛ та активністю АлАТ, який характеризує

процеси порушення в фосфоліпідній фракції біомембран гепатоцитів, пов'язаний, на наш погляд, з активацією ПОЛ, що свідчить про участь пероксидації в деструкції печінкових клітин.

Інтерфероновий статус також досліджували у 120 хворих на ХГС із різним ступенем активності гепатиту. Отримані результати наведені в табл. 2. Подані дані свідчать про дефектність інтерферогенезу в усіх обстежених хворих. Однак якщо у пацієнтів із мінімальною та слабо вираженою активністю гепатиту виявлено помірні порушення з боку цих показників, то у хворих із помірно вираженою та вираженою активністю гепатиту спостерігалися більш суттєві порушення інтерферогенезу.

Дослідження вмісту циркулюючого інтерферону (IFN) показало, що у більшій частині пацієнтів (79) отримані дані не мали суттєвої відмінності від показника здорових обстежених ( $P > 0,05$ ). У 8 пацієнтів титр сироваткового IFN переважав 16 Од/мл, у 13 — не перевищував 1 Од/мл.

У всіх обстежених відбувалося зниження здатності лімфоцитів до продукції IFN- $\alpha$  та IFN- $\gamma$  порівняно з практично здоровими. Зіставлення отриманих результатів показало, що зменшення вмісту IFN- $\alpha$  збігалося з активацією запального

Таблиця 2

Вміст сироваткового IFN, здатність лімфоцитів до продукції IFN- $\alpha$  та IFN- $\gamma$  у хворих на хронічний гепатит С залежно від активності гепатиту,  $M \pm m$

Групи спостереження	Сироватковий IFN, Од/мл	IFN- $\alpha$ , пг/мл	IFN- $\gamma$ , пг/мл
Хворі з мінімальною активністю гепатиту, n = 30	2,250 $\pm$ 1,047	15,460 $\pm$ 2,725*	14,890 $\pm$ 1,526*
Хворі зі слабкою активністю гепатиту, n = 30	2,310 $\pm$ 1,081	11,370 $\pm$ 1,104*	9,880 $\pm$ 1,247*
Хворі з помірною активністю гепатиту, n = 30	1,980 $\pm$ 0,726	8,070 $\pm$ 0,435*	6,960 $\pm$ 0,893*
Хворі з вираженою активністю гепатиту, n = 30	1,680 $\pm$ 0,485	4,650 $\pm$ 0,668*	3,820 $\pm$ 0,159*
Практично здорові, n = 30	2,100 $\pm$ 1,035	23,190 $\pm$ 3,624	19,740 $\pm$ 2,359

процесу в печінці хворих. Так, у пацієнтів із мінімальною активністю гепатиту спостерігалося зниження IFN- $\alpha$  в 1,5 рази порівняно зі здоровими обстеженими; у пацієнтів із слабкою активністю — в 2,04 рази; з помірною — в 2,9 рази; вираженою — майже в 5 разів.

Динаміка IFN- $\gamma$  характеризувалася поступовим зменшенням кількості цього цитокіну у міру прогресування активності гепатиту. Але зниження вмісту IFN- $\gamma$  відбувалося більш прогресивно, ніж IFN- $\alpha$ : в 1,3 рази цей показник знижувався в I групі обстежених, у 2 рази — в II групі, у 2,8 рази — в III і в 5,8 рази — в IV групі обстежених.

Зміни в системі IFN корелювали зі змінами, які відбувалися з боку процесів ПОЛ. Так, встановлено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом ДК у сироватці крові та продукцією IFN- $\alpha$  ( $r = -0,983$ ), ДК та IFN- $\gamma$  ( $r = -0,973$ ); концентрацією МДА та IFN- $\alpha$  ( $r = -0,903$ ), МДА та IFN- $\gamma$  ( $r = -0,863$ ). Отож, активація перебігу реакцій ПОЛ і нагромадження активних радикалів супроводжуються зростаючою недостатністю в системі інтерферону.

Таким чином, у хворих на ХГС встановлено суттєві порушення в системі інтерферону. Основні зсуви відбувалися з бо-

ку продукції IFN- $\alpha$  та IFN- $\gamma$ , що свідчить про зниження інтерферонпродукуючої здатності клітин при хронічній HCV-інфекції.

### Висновки

1. Проникнення HCV до організму хворих сприяє індукції реакцій ПОЛ у клітинах, що призводить до надлишкового радикалоутворення та до порушення перебігу основних внутрішньоклітинних процесів, у тому числі тих, які відповідають за продукцію IFN.

2. У хворих на ХГС активація процесів ПОЛ супроводжувалася прогресуючою недостатністю в системі інтерферону, ступінь вираженості якої збільшувався у міру підвищення активності гепатиту, що свідчить про зниження їх внутрішньоклітинної здатності до інтерфероноутворення та поглиблення патологічного процесу в печінці.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Галицький В. А. Апоптоз гепатоцитів і патогенез вірусних гепатитів та їх окремих ускладнень // Вірусні гепатити с парентеральним механізмом передачі возбудителів і їх исходи. — К., 2001. — С. 93-97.
2. Громашевская Л. Л., Пинский Л. Л. Нарушение метаболических процессов во внеклеточном матриксе, их регуляции при развитии фиброза печени: маркеры его в сыворотке больных хроническим гепатитом С // Лабор.

диагностика. — 2004. — № 4. — С. 3-10.

3. Дмитриева Е. В., Москалева Е. Ю., Северин Е. С. Роль апоптоза в патогенезе хронических вирусных гепатитов В и С // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. — 2003. — № 5. — С. 7-13.

4. Тутельян А. В. Разработка системы оценки иммуотропных препаратов природного и синтетического происхождения на основе анализа взаимосвязи иммунной и антиоксидантной защиты // Аллергология и иммунология. — 2004. — Т. 5, № 2. — С. 289-299.

5. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease / F. J. Romero, F. Bosch-Morell, M. J. Romero et al. // Environ. Health Perspect. — 1998. — Vol. 106 (Suppl. 5). — P. 1229-1234.

6. Особенности клинического течения хронической формы HCV-инфекции и состояние антиоксидантной защиты у беременных / Т. Г. Невзорова, Т. В. Сологуб, М. И. Кулбужева, Н. А. Татарова // VI Всерос. съезд инфекционистов: Материалы съезда. — СПб., 2003. — С. 270-271.

7. Oxidative stress and antioxidant defense in alcoholic liver disease and chronic hepatitis C / A. Par, E. Roth, G. Rumi et al. // Orv. Hetil. — 2000. — Vol. 23. — P. 1655-1659.

8. Еришов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 368 с.

9. Спивак Н. Я., Лазаренко Л. Н., Михайленко О. Н. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов. — К.: Фитосоцицентр, 2002. — 164 с.

10. Oppenheim J., Feidman M. (Eds.) Cytokine Reference. — London: Academic Press, 2000. — 2015 p.

УДК 616.9:612.017

Т. В. Чабан

### МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК ІЗ СИСТЕМОЮ ІНТЕРФЕРОНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Обстежено 120 хворих на хронічний гепатит С із різним ступенем активності хвороби. Вивчено стан процесів перекисного окиснення ліпідів та інтерфероногенезу. Встановлено зв'язок між активацією процесів пероксидації та змінами в системі інтерферону. Означені порушення можуть бути причиною деструкції гепатоцитів.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, пероксидація ліпідів, інтерфероногенез.

UDC 616.9:612.017

T. V. Tchaban

### METABOLIC VIOLATIONS AND THEIR CONNECTION WITH INTERFERON SYSTEM IN THE PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC HEPATITIS C

120 patients with different activity of chronic hepatitis C were examined. State of lipid peroxidation and interferonogenesis are studied. Connection of peroxidation activity and interferon system changes is established. Such violations may be a reason for hepatocytes destruction.

**Key words:** chronic hepatitis C, lipid peroxidation, interferonogenesis.